結核菌に対する化学療法剤の研究 (第20報¹⁾) Orcilaldehyde, β -Orcilaldehyde,
Atranol および Divaraldehyde 誘導体の合成ならびに抗菌作用について

藤川福二郎, 中村泰三, 西牧敏子, 白井邦子, 松井 清,

横山年子,^{2a)} 内藤益一, 津久間俊次^{2b)}

京都薬科大学,^{2a)} 京都大学結核研究所^{2b)}

Studies on Chemotherapeutics for *Mycobacterium tuberculosis*. XX.¹⁾

Synthesis and Antibacterial Activity on *Mycobacterium*

tuberculosis of Orcilaldehyde, β -Orcilaldehyde,

Atranol and Divaraldehyde Derivatives

FUKUJIRO FUJIKAWA, TAIZO NAKAMURA, TOSHIKO NISHIMAKI,

KUNIKO SHIRAI, KIYOSHI MATSUI, TOSHIKO YOKOYAMA,^{2a)}

MASUKAZU NAITO, and SHUNJI TSUKUMA^{2b)}

Kyoto College of Pharmacy^{2a)} and Chest Diseases

Research Institute, Kyoto University^{2b)}

(Received March 4, 1968)

A total of 62 kinds of compounds to be derived from lichen components by decomposition were synthesized. These included 25 kinds of orcilaldehyde derivatives, 8 kinds of β -orcilaldehyde derivatives, 7 kinds of atranol derivatives, and 22 kinds of divaraldehyde derivatives. Antibacterial action of these compounds were tested with human type tubercle bacilli, the sensitive H37RvS strain and the resistant H37RvR strain which is resistant to over 300 μ g/ml of streptomycin, 50 μ g/ml of *p*-aminosalicylic acid, and 50 μ g/ml of INAH. None of the compounds tested had antibacterial action against these two strains.

今回 orcilaldehyde 誘導体 25 種, β -orcilaldehyde 誘導体 8 種, atranol 誘導体 7 種, divaraldehyde 誘導体 22 種計 62 種の化合物を合成しこれら化合物の性質とヒト型結核菌 H37Rv 感受性株ならびに H37Rv 感受性株から分離した streptomycin (SM), *p*-aminosalicylic acid (PAS), isonicotinic acid hydrazide (INAH) 3 剤に対する重耐性株に対する抗菌作用を報告する。

抗菌作用

抗菌力試験は第 10 報³⁾と同じく試験管倍數希釈法によった。その結果は Table I, II, III に示すようにすぐれた抗菌力をもったものは見いだせなかった。なお SM, PAS, INAH 3 剤に対する重耐性株を使用したのは本報の化合物が 3 剤に対して交叉耐性があるかどうか, また感受性株に対して抗菌力が弱くとも耐性株に有効なものがありはしないかという点を知るためであった。なお β -orcilaldehyde 誘導体の抗菌力試験は他の 3 化合物の誘導体から推定できるので行なわなかった。

原料の 4 種の化合物はいずれも地衣成分を原料として製したがこのうち orcilaldehyde I は lecanoric acid II⁴⁾ を 10% NaOH で分解して orcinol III を製しついで III に Gattermann の反応で I を製した。 β -Orcilaldehyde IV は diffractaic acid V⁵⁾ を原料とし 10% NaOH で加水分解して β -orcinol VI と rhizonic acid

1) 第 19 報: 藤川福二郎, 平尾禮子, 塩田登美子, 内藤益一, 津久間俊治, 薬誌, 87, 1493 (1967).

2) Location: a) Yamashina-misasagi, Higashiyama-ku, Kyoto; b) Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

3) 藤川福二郎, 徳岡暁正, 八木代志子, 薬誌, 78, 303 (1958).

4) O. Hesse, J. Prakt. Chem., 62, 464 (1900); E. Fischer, Chem. Ber., 46, 1138 (1913).

5) 朝比奈泰彦, 藤川福二郎, 薬誌, 52, 206 (1932).

TABLE I. Orcilaldehyde Derivatives

Compd. No.		mp (°C)	Solvent	Appearance
I	orcilaldehyde 4-methylthiosemicarbazone	206	EtOH	colorless needles
II	orcilaldehyde 4-ethylthiosemicarbazone	210.5	EtOH	colorless needles
III	orcilaldehyde 4-allylthiosemicarbazone	194	dil. EtOH	colorless needles
IV	orcilaldehyde 4-propylthiosemicarbazone	186.5	dil. EtOH	colorless needles
V	orcilaldehyde 4-butylthiosemicarbazone	192—193	dil. EtOH	colorless needles
VI	orcilaldehyde 4-hexylthiosemicarbazone	198.5—200	dil. EtOH	colorless needles
VII	orcilaldehyde 4-phenylthiosemicarbazone	202—204	EtOH	yellow needles
VIII	orcilaldehyde 4-(<i>o</i> -tolyl)thiosemicarbazone	233	EtOH	colorless needles
IX	orcilaldehyde 4-(<i>p</i> -tolyl)thiosemicarbazone	183—185	dil. EtOH	yellow needles
X	orcilaldehyde 4-(<i>o</i> -methoxyphenyl)-thiosemicarbazone	204—206	EtOH	pale yellow prisms
XI	orcilaldehyde 4-(<i>p</i> -methoxyphenyl)-thiosemicarbazone	187—188	dil. EtOH	colorless prisms
XII	orcilaldehyde 4-(<i>o</i> -ethoxyphenyl)-thiosemicarbazone	195	EtOH	colorless prisms
XIII	orcilaldehyde 4-(<i>p</i> -ethoxyphenyl)-thiosemicarbazone	221.5 (decomp.)	EtOH	colorless needles
XIV	orcilaldehyde 4-(<i>p</i> -isobutoxyphenyl)-thiosemicarbazone	180	EtOH	colorless needles
XV	orcilaldehyde benzoylhydrazone	294—296	dil. EtOH	colorless prisms
XVI	orcilaldehyde <i>o</i> -hydroxybenzoylhydrazone	263—264	dil. acetone	colorless needles
XVII	orcilaldehyde <i>p</i> -hydroxybenzoylhydrazone	293—295	acetone	colorless needles
XVIII	orcilaldehyde <i>p</i> -aminobenzoylhydrazone	240—242	dil. EtOH	yellow prisms
XIX	orcilaldehyde nicotinoylhydrazone	273 (decomp.)	dil. DMFA	pale yellow needles
XX	orcilaldehyde isonicotinoylhydrazone	330 (decomp.)	dil. DMFA	pale yellow prisms
XXI	orcilaldehyde cyanoacetylhydrazone	173—174	MeOH	yellow prisms
XXII	orcilaldehyde <i>p</i> -nitrophenylhydrazone	267	dil. DMFA	red prisms
XXIII	orcilaldehyde 2,4-dinitrophenylhydrazone	305—307	dioxane	red prisms
XXIV	orcilaldehyde <i>p</i> -chloroanil	194	EtOH	orange prisms
XXV	orcilaldehyde 2,2',4,4'-tetrahydroxy-6,6'-dimethylbenzalazine	306 (decomp.)	dil. acetone	pale yellow prisms

	Formula	Analysis (%)				Yield (%)	MIC ^{a)} (μg/ml)	
		Calcd.		Found			H37RvS ^{b)}	H37RvR ^{c)}
		C	H	C	H			
I	C ₁₀ H ₁₃ O ₂ N ₃ S	50.20	5.48	50.68	5.69	80	≥50	≥50
II	C ₁₁ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	52.17	5.97	52.62	6.07	80	≥50	≥50
III	C ₁₂ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	54.33	5.70	54.49	5.66	80	≥50	≥50
IV	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N ₃ S	53.92	6.41	54.22	6.56	80	≥50	≥50
V	C ₁₃ H ₁₉ O ₂ N ₃ S	55.50	6.81	55.87	6.94	80	≥50	≥50
VI	C ₁₅ H ₂₃ O ₂ N ₃ S	58.23	7.49	58.52	7.46	60	≥50	≥50
VII	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	59.79	5.02	59.53	5.02	90	≥50	≥50
VIII	C ₁₆ H ₁₇ O ₂ N ₃ S	60.94	5.43	60.96	5.52	70	≥50	≥50
IX	C ₁₆ H ₁₇ O ₂ N ₃ S	60.94	5.43	60.61	5.77	70	≥50	≥50
X	C ₁₆ H ₁₇ O ₃ N ₃ S	58.00	5.17	58.28	5.43	70	≥50	≥50

XI	C ₁₆ H ₁₇ O ₃ N ₃ S	58.00	5.17	58.44	5.48	70	≧50	≧50
XII	C ₁₇ H ₁₉ O ₃ N ₃ S	59.12	5.55	59.60	5.66	75	≧50	≧50
XIII	C ₁₇ H ₁₉ O ₃ N ₃ S	59.12	5.55	59.16	5.91	80	≧50	≧50
XIV	C ₁₉ H ₂₃ O ₃ N ₃ S	61.11	6.21	61.42	6.35	81	≧50	≧50
XV	C ₁₅ H ₁₄ O ₃ N ₂	66.65	5.22	66.32	5.55	70	≧50	≧50
XVI	C ₁₅ H ₁₄ O ₄ N ₂	62.93	4.93	62.79	5.13	46	≧50	≧50
XVII	C ₁₅ H ₁₄ O ₄ N ₂	62.93	4.93	63.21	5.37	70	≧50	≧50
XVIII	C ₁₅ H ₁₅ O ₃ N ₃	63.15	5.30	63.24	5.47	84	≧50	≧50
XIX	C ₁₄ H ₁₃ O ₃ N ₃	61.98	4.83	61.76	5.10	74	≧50	≧50
XX	C ₁₄ H ₁₃ O ₃ N ₃	61.98	4.83	61.87	5.20	93	1.25	≧50
XXI	C ₁₁ H ₁₁ O ₃ N ₃	56.65	4.75	57.00	5.02	70	≧50	≧50
XXII	C ₁₄ H ₁₃ O ₄ N ₃	58.53	4.56	59.00	4.53	70	≧50	≧50
XXIII	C ₁₄ H ₁₂ O ₆ N ₄	50.60	3.64	50.31	3.72	66	≧50	≧50
XXIV	C ₁₄ H ₁₂ O ₃ NCI	64.24	4.63	64.55	4.80	87	≧50	≧50
XXV	C ₁₆ H ₁₆ O ₄ N ₂	63.99	5.37	63.80	5.59	70	≧50	≧50

solvent: N,N-dimethylformamide

a) MIC=minimum inhibitory concentration

b) H37RvS=*Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* H37Rv drug-sensitive strain

c) H37RvR=*Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* H37Rv drug-resistant strain

MIC of control drugs: INAH 0.0625 µg/ml, TBI 50 µg/ml to H37RvS

H37RvR=drug-resistant strain to SM >300 µg/ml, INAH >50 µg/ml, PAS >50 µg/ml

TABLE II. β-Orcilaldehyde and Atranol Derivatives

Compd. No.		mp (°C)	Solvent	Appearance
I	β-orcilaldehyde 4-methylthiosemicarbazone	215—217 (decomp.)	dil. EtOH	colorless needles
II	β-orcilaldehyde 4-allylthiosemicarbazone	233—234.5	dil. EtOH	colorless prisms
III	β-orcilaldehyde 4-butylthiosemicarbazone	208.5 (decomp.)	dil. EtOH	colorless needles
IV	β-orcilaldehyde 4-phenylthiosemicarbazone	206—208	dil. EtOH	pale yellow prisms
V	β-orcilaldehyde 4-(o-tolyl)thiosemicarbazone	224—225.5	dil. EtOH	colorless prisms
VI	β-orcilaldehyde benzoylhydrazone	230—231.5	EtOH	pale orange needles
VII	β-orcilaldehyde nicotinoylhydrazone	293—294	dil. EtOH	colorless prisms
VIII	β-orcilaldehyde isonicotinoylhydrazone	282—283.5	dil. EtOH	pale yellow needles

I	atranol 4-methylthiosemicarbazone	232 (decomp.)	EtOH	colorless needles
II	atranol 4-ethylthiosemicarbazone	220 (decomp.)	dil. acetone	colorless prisms
III	atranol 4-propylthiosemicarbazone	209	dil. acetone	colorless plates
IV	atranol 4-butylthiosemicarbazone	208	dil. EtOH	colorless needles
V	atranol 4-(o-tolyl)thiosemicarbazone	193	dil. acetone	pale yellow prisms
VI	atranol 4-(m-tolyl)thiosemicarbazone	194 (decomp.)	dil. EtOH	pale yellow prisms
VII	atranol benzoylhydrazone	256.5 (decomp.)	EtOH	colorless prisms

	Formula	Analysis (%)				Yield (%)	MIC ^{a)} (μg/ml)	
		Calcd.		Found			H37RvS ^{b)}	H37RvR ^{c)}
		C	H	C	H			
I	C ₁₁ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	52.17	5.97	52.65	6.11	60		
II	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N ₃ S	55.90	6.14	56.21	6.40	60		
III	C ₁₄ H ₂₁ O ₂ N ₃ S	56.93	7.17	57.01	7.33	60		
IV	C ₁₆ H ₁₇ O ₂ N ₃ S	60.94	5.43	61.32	6.20	70		
V	C ₁₇ H ₁₉ O ₂ N ₃ S	61.99	5.82	61.84	5.83	60		
VI	C ₁₆ H ₁₆ O ₃ N ₂	67.59	5.67	67.81	5.87	75		
VII	C ₁₅ H ₁₅ O ₃ N ₃	63.15	5.30	63.45	5.57	70		
VIII	C ₁₅ H ₁₅ O ₃ N ₃	63.15	5.30	63.10	5.42	70		
I	C ₁₀ H ₁₃ O ₂ N ₃ S	50.20	5.48	50.42	5.86	60	≧50	≧50
II	C ₁₁ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	52.17	5.97	52.21	6.11	62	≧50	≧50
III	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N ₃ S	53.92	6.41	54.00	6.55	60	≧50	≧50
IV	C ₁₃ H ₁₉ O ₂ N ₃ S	55.50	6.81	55.47	7.04	63	≧50	≧50
V	C ₁₆ H ₁₇ O ₂ N ₃ S	60.94	5.43	60.80	5.84	62	≧50	≧50
VI	C ₁₆ H ₁₇ O ₂ N ₃ S	60.94	5.43	60.51	5.61	62	≧50	≧50
VII	C ₁₅ H ₁₄ O ₃ N ₂	66.65	5.22	66.93	5.48	60	≧50	≧50

MIC of control drugs: INAH 0.125 μg/ml (estimated after two weeks), TBI 50 μg/ml, atranol ≥50 μg/ml to H37RvS, and INAH 100 μg/ml, TBI ≥100 μg/ml, atranol ≥50 μg/ml to H37RvR-INAH.
 solvent: N,N-dimethylformamide a), b), c) See Table I.

TABLE III. Divaraldehyde Derivatives.

Compd. No.		mp (°C)	Solvent	Appearance
I	divaraldehyde thiosemicarbazone	206	dil. EtOH	colorless plates
II	divaraldehyde 4-methylthiosemicarbazone	198—200	dil. EtOH	colorless prisms
III	divaraldehyde 4-ethylthiosemicarbazone	203—204	dil. EtOH	colorless needles
IV	divaraldehyde 4-allylthiosemicarbazone	184—185	dil. EtOH	colorless needles
V	divaraldehyde 4-propylthiosemicarbazone	193—194	dil. EtOH	colorless needles
VI	divaraldehyde 4-butylthiosemicarbazone	187—188	dil. EtOH	colorless needles
VII	divaraldehyde 4-hexylthiosemicarbazone	174—175	dil. EtOH	colorless needles
VIII	divaraldehyde 4-phenylthiosemicarbazone	181—182	dil. EtOH	colorless needles
IX	divaraldehyde 4-(<i>o</i> -tolyl)thiosemicarbazone	176—177 (decomp.)	EtOH	pale yellow prisms
X	divaraldehyde 4-(<i>m</i> -tolyl)thiosemicarbazone	176—177	dil. EtOH	yellow needles
XI	divaraldehyde 4-(<i>p</i> -tolyl)thiosemicarbazone	199—200	EtOH	colorless needles
XII	divaraldehyde 4-(<i>o</i> -methoxyphenyl)-thiosemicarbazone	204—205	EtOH	pale yellow needles
XIII	divaraldehyde 4-(<i>p</i> -methoxyphenyl)-thiosemicarbazone	193—194	EtOH	pale yellow needles
XIV	divaraldehyde 4-(<i>o</i> -ethoxyphenyl)-thiosemicarbazone	183—184	EtOH	pale yellow prisms
XV	divaraldehyde 4-(<i>p</i> -ethoxyphenyl)-thiosemicarbazone	184.5—185.5	EtOH	pale yellow prisms
XVI	divaraldehyde benzoylhydrazone	228—230	dil. EtOH	colorless needles
XVII	divaraldehyde <i>o</i> -hydroxybenzoylhydrazone	208—210.5	dil. EtOH	colorless prisms
XVIII	divaraldehyde <i>p</i> -hydroxybenzoylhydrazone	249	EtOH	colorless prisms

XIX	divaraldehyde <i>m</i> -nitrobenzoylhydrazone	254—255	EtOH	colorless prisms
XX	divaraldehyde nicotinoylhydrazone	243—243.5	dil. EtOH	colorless needles
XXI	divaraldehyde isonicotinoylhydrazone	255—257	EtOH	pale yellow prisms
XXII	divaraldehyde 2,2',4,4'-tetrahydroxy-6,6'-dipropylbenzalazine	241—242.5	EtOH	yellow prisms

	Formula	Analysis (%)				Yield (%)	MIC ^{a)} (μg/ml)	
		Calcd.		Found			H37RvS ^{b)}	H37RvR ^{c)}
		C	H	C	H			
I	C ₁₁ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	52.17	5.97	51.82	6.04	95	≥50	≥50
II	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N ₃ S	53.92	6.41	53.58	6.47	70	≥50	≥50
III	C ₁₃ H ₁₉ O ₂ N ₃ S	55.50	6.81	55.92	7.19	73	≥50	≥50
IV	C ₁₄ H ₁₉ O ₂ N ₃ S	57.32	6.53	57.45	6.40	70	≥50	≥50
V	C ₁₄ H ₂₁ O ₂ N ₃ S	56.93	7.17	57.36	7.26	70	≥50	≥50
VI	C ₁₅ H ₂₃ O ₂ N ₃ S	58.23	7.49	58.64	7.96	95	≥50	≥50
VII	C ₁₇ H ₂₇ O ₂ N ₃ S	60.51	8.07	60.84	8.30	80	≥50	≥50
VIII	C ₁₇ H ₁₉ O ₂ N ₃ S	61.99	5.82	62.05	5.83	60	≥50	≥50
IX	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N ₃ S	62.96	6.16	63.18	6.45	60	≥50	≥50
X	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N ₃ S	62.96	6.16	63.21	6.65	70	≥50	≥50
XI	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N ₃ S	62.96	6.16	63.12	6.70	60	≥50	≥50
XII	C ₁₈ H ₂₁ O ₃ N ₃ S	60.16	5.89	60.27	6.27	70	≥50	≥50
XIII	C ₁₈ H ₂₁ O ₃ N ₃ S	60.16	5.89	59.76	5.85	60	≥50	≥50
XIV	C ₁₉ H ₂₃ O ₃ N ₃ S	61.11	6.21	61.56	6.59	72	≥50	≥50
XV	C ₁₉ H ₂₃ O ₃ N ₃ S	61.11	6.21	61.32	6.12	70	≥50	≥50
XVI	C ₁₇ H ₁₈ O ₃ N ₂	68.44	6.08	68.90	6.31	70	≥50	≥50
XVII	C ₁₇ H ₁₈ O ₄ N ₂	64.95	5.77	64.69	6.10	80	≥50	≥50
XVIII	C ₁₇ H ₁₈ O ₄ N ₂	64.95	5.77	64.58	5.89	60	≥50	≥50
XIX	C ₁₇ H ₁₇ O ₅ N ₃	59.47	4.99	59.51	5.20	60	≥50	≥50
XX	C ₁₆ H ₁₇ O ₃ N ₃	64.20	5.72	64.44	5.95	90	≥50	≥50
XXI	C ₁₆ H ₁₇ O ₃ N ₃	64.20	5.72	64.48	6.08	60	1.56	≥50
XXII	C ₂₀ H ₂₄ O ₄ N ₂	67.39	6.79	67.58	7.00	60	≥50	≥50

solvent: N,N-dimethylformamide

MIC of control drugs: INAH 0.0313 μg/ml, TBI 25 μg/ml to H37RvS

a), b) See Table I.

c) H37RvR=drug-resistant strain to SM >300 μg/ml, INAH >50 μg/ml, PAS >50 μg/ml

methyl ether VII を製し, VII を HBr で処理して脱メチル化と同時に脱炭酸を行ない VI としききに得た VI と合して Gattermann 法で IV を製した。

Atranol VIII は atranorin IX⁶⁾ を EtOH 中アニリンを加えて分解して左の骨格より ethyl haematommate anil X を製しこのアニルをエーテル中 conc. HCl を加えて ethyl haematommate XI し, ついで水酸化アルカリ溶液で加水分解して VIII を製した。最後の divaraldehyde XII は divaricatic acid XIII⁷⁾ を 10% NaOH 溶液で加水分解すると divaricatinic acid XIV と divarinol XV とが得られこの divaricatinic acid を氷酢酸中 HBr で処理して脱メチル化と同時に脱炭酸を行ない XV を製しききに得られた XV と合し Gattermann 反応により XII の divaraldehyde を製した。今回は以上 4 種の化合物に 4-alkylthiosemicarbazide, 4-arylthiosemicarbazide, benzoylhydrazine, isonicotinoylhydrazine などを反応せしめそれぞれ対応する 4-alkylthiosemicarbazone, 4-arylthiosemicarbazone, benzoylhydrazone および isonicotinoylhydrazone などを製し抗菌力試験に供した。

6) A. St. Pfau, *Helv. Chim. Acta*, **9**, 650 (1928).

7) 朝比奈泰彦, 平形照男, 薬誌, **53**, 26 (1932).

実験の部

一般合成法 Orcilaldehyde, β -orcilaldehyde, atranol および divaraldehyde の 4-aryltiosemicarbazone, 4-alkylthiosemicarbazone, bezoylhydrazone, nicotinoylhydrazone などは上記 4 種の化合物 0.003 mole と 4-aryl-, 4-alkylthiosemicarbazide, benzoylhydrazine, nicotinoylhydrazine など 0.003 mole とを EtOH 5—10 ml にとかし還流冷却器を付し 1—1.5 hr, 沸騰水浴中で加熱, 放冷後析出した結晶, あるいは溶媒を多少留去して析出した結晶を EtOH など適当な溶媒で再結晶したものである。

2,2',4,4'-Tetrahydroxy-6,6'-dimethylbenzalazine 2,4-Dihydroxy-6-methylbenzaldehyde 0.5 g を EtOH 5 ml にとかし 80% hydrazine hydrate 0.1 g を加えて 1 hr 還流冷却器を付し沸騰水浴中で加熱, 放冷後析出する黄色物質を dil. acetone より再結晶する。淡黄色柱状晶 mp 306° (decomp.).

2,2',4,4'-Tetrahydroxy-6,6'-dipropylbenzalazine も同一方法によって製した。

謝辞 終わりに本研究に助力された教室員馬場マス氏に謝意を表します。